MYKOSEN

Organ für experimentelle und klinische Mykologie

Schriftleiter: Prof. Dr. med. H. Grimmer, Berlin

Band 3
Heft 2
Berlin
15. Juni
1960

Unter Mitarbeit von:

AJELLO, Chamblee · BLAICH, Wuppertal · BÖHM, München · CARRIÉ, Dortmund · CASTELLANI, Lissabon · CONANT, Durham · FEGELER, Münster · GANS, Frankfurt · GOTTRON, Tübingen, GONZALES OCHOA, Mexiko · GÖTZ, München · GRÜNEBERG, Halle · HÄMEL, Heidelberg HARTUNG, Hannover · ITO, Osaka · JANKE, Wien · JUNG, Neubrandenburg · KADEN, Berlin KALKOFF, Marburg · KIMMIG, Hamburg · KÖNIGSBAUER, Knittelfeld · LINSER, Berlin · MEMMESHEIMER, Essen · MÜLHENS, Hamburg · POLEMANN, Köln · REISS, New York · RIETH, Hamburg-Wandsbek · SCHUERMANN, Bonn · SCHULZE, Freiburg · SEELIGER, Bonn · TELLER, Berlin VANBREUSEGHEM, Antwerpen · VONKENNEL, Köln

Zur Pathogenese der Candidamykose*)

Von K. H. KÄRCHER

Bereits nach dem 1. Weltkrieg bestand durch den Handbuchartikel von Buschke und Joseph ein abgerundetes Bild über die Soormykose. Diese ausgezeichnete Darstellung behielt für Dermatologen, Paediater und Gynäkologen weitgehend unverändert Gültigkeit bezüglich pathogenetischer, klinischer, epidemiologischer und mykologischer Gesichtspunkte bis in die Jahre nach dem 2. Weltkrieg.

Die Einführung der Antibiotika brachte nicht nur eine unerfreuliche Vermehrung der Krankheitsfälle, sondern auch eine Belebung der experimentellen Forschung auf diesem Gebiet. In zunehmendem Maße wurden Lungenveränderungen, septische Krankheitsbilder und therapieresistentere Formen beobachtet. Bei den ersten Fällen dieser Art wurde die Diagnose erst bei der Sektion gestellt, da infektiöse Krankheitsbilder, die auf Antibiotikatherapie überhaupt nicht ansprachen, zunächst nicht geläufig waren. Daher kamen nun in zunehmendem Maße klinische Berichte auch aus internistischer- chirurgischer und neurologischer Quelle. Eine starke Zunahme der Fälle von Candidamykosen wurde vor allem bei Gynäkologen und Oto-Rhino-Laryngologen gesehen (Berendes und Schallock, Dobias, Mitchell, Mayer und Rüther, Rieth und Koch). Es entstand die schwerwiegende Frage, ob hier eine Änderung der Pathogenese der Krankheit eingetreten war durch die Einführung dieser neuen

*) Vorgetragen auf der 25. Tagung der deutschen dermatologischen Gesellschaft in Hamburg 18. 5.—22. 5. 1960.

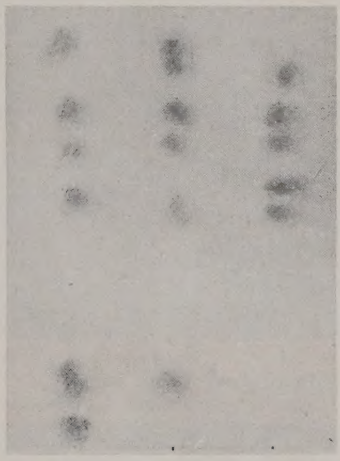
Heilmittel. Welche Faktoren waren für diese Zunahme der Candidamykosen verantwortlich, gab es eine echte Pathogenitätssteigerung und welche Konsequenzen waren daraus zu ziehen?

Vor der Diskussion über die Änderung der Verhältnisse durch die Einführung der Antibiotika soll ein Überblick über die experimentellen Forschungsergebnisse der letzten 10 Jahre das Verständnis dieser Vorgänge erleichtern.

Untersuchungen über die fermentative Aktivität sollten die Frage der Pathogenität aufklären helfen. Hierfür wurde die Fähigkeit, Keratin zu spalten, als Beweis angesehen. Kapica und Blank gelang es, papierchromatographisch in flüssigen Glukosenährböden bei Zusatz von Nagelkeratin eine Zunahme des Gesamtstickstoffes festzustellen und 14 verschiedene Aminosäuren als Ausdruck der fermentativen Aktivität der C. a. zu identifizieren. Shimbo fand ebenfalls papierchromatographisch, daß C. a. bei Gegenwart von Glukose aus Asparaginsäure andere Aminosäuren synthetisiert. Weiterhin beobachtete der gleiche Autor, daß ein zellfreier Extrakt aus C. a. katalytisch die Transaminasereaktion in verschiedenen Keto- und Aminosäuren ergab. Salicylsäure und Undecylensäure konnten das Ferment nicht hemmen. Jod, Hg-Verbindungen, Methylviolett und Zinksulfat hemmten die Aktivität des Fermentes. Es gibt also Substanzen, die die fermentative Proteinsynthese der Hefe hemmen. Auf jeden Fall ist es C. a. möglich, Aminosäuren zu spalten und in Gegenwart von Glukose diese zu synthetisieren. Kärcher hat in Selbstversuchen die proteolytische Fähigkeit der verschiedenen Candida-Arten in der feuchten Kammer an der Haut des Unterarmes geprüft und dabei die Beobachtung machen können, daß C. a. weitaus das aggressivste Verhalten zeigte. Ob diese fermentative Aktivität ein Beweis für die Pathogenität ist, muß fraglich erscheinen. Bei der Irritation der Epidermis mit unterschiedlicher Heftigkeit in Abhängigkeit von der verwandten Hefe mag es sich um eine Wirkung vasoaktiver Substanzen handeln. Eine gewisse Stütze erfahren diese Vermutungen durch bisher unveröffentlichte Untersuchungen von Kärcher und Kirchhoff (Abb. 1). Hierbei wurde bei C. a. und Bierhefe eine zellfreie Nährlösung papierchromatographisch untersucht. Es fand sich ein deutlicher Unterschied im Zuckerchromatogramm zwischen C. a. und Bierhefe. Das Aminosäurechromatogramm ergab keine Unterschiede und im Nucleotid-Chromatogramm fanden sich Flecken entsprechend AMP (Adenosinmonophosphorsäure) ADP und ATP. Wenn bei Untergang der Hefezelle diese Substanzen frei werden, ist eine Gefäßwirkung zu erwarten.

In der Hauptsache dürfte aber die Fähigkeit, Keratin hydrolytisch zu spalten, verantwortlich sein, daß C. a. in der Lage ist, in Haut, Haare und Nägel einzudringen. Ehrmann und Wiedmann glückte die Infektion der Nägel im Tierversuch und Schirren und Rieth bewiesen im Selbstversuch auch die Möglichkeit des Haarbefalles. Experimentelle Infektionen des Menschen mit verschiedenen isolierten Stämmen durch Takahashi an Haut und Schleimhaut bestätigten die Vermutung, daß auch Candidastämme pathologische Veränderungen machen können, wenn sie von einem erscheinungsfreien Träger isoliert wurden (Lilienthal). Die unterschiedlichen Ergebnisse der Pathogenitätsprüfung im Tierversuch lassen die Verwertbarkeit desselben mehr als zweifelhaft erscheinen. So konnten Salvin, Cory und Berg feststellen, daß die Zahl der überimpften Erreger, Alter und Geschlecht der Tiere, Inoculationsort und Aufschwemmungsflüssigkeit Einflüsse auf den Eintritt des Todes ausüben. Die Virulenz wird durch Tierpassagen nicht gesteigert und durch künstliche Nährböden nicht gemindert. Auf Grund der unterschiedlichen Ergebnisse im Tierversuch durch specieseigene gute oder schlechte Infektabwehr haben wir

dem Tierversuch für die Beurteilung der Pathogenität keine große Bedeutung beigemessen und halten den Chorionallantoistest nach Götz und Nasemann für die beste Untersuchungsmethode diesbezüglicher Art.



Zuckerchromatogramm der Nährlösung nach mehrtägiger Bebrütung mit Candida albicans bzw. Bierhefe

Bei dem Absterben des Hühnerembryo muß man an die tödliche Wirkung eines Exotoxins denken, da auch apathogene Hefezellen sich vermehren, aber nicht tödlich wirken und keine Organläsionen setzen. Außer tierexperimentellen Pathogenitätsprüfungen hat man die Hitzeresistenz, Farbstoffresorptionsfähigkeit sowie Lichtempfindlichkeit dazu verwandt. Die Ergebnisse sind nicht eindeutig, sodaß sie keine besondere Bedeutung erlangen konnten. In den letzten Jahren ist immer wieder die Ansicht vertreten worden, C. a. wirke durch starken Vitaminverbrauch schädigend auf den Körper. Weiterhin widerstehe sie durch eine besonders feste Chitinhülle der Verdauung und es komme zu einer Verdrängung der normalen Darmflora. Wir haben daher den Vitaminverbrauch und die Vitaminsynthese von C. a., Bier- und Backhefe genau geprüft. Bei C. a. fand sich ein Defizit von Riboflavin, während bei Nikotinsäure und Pantothensäure wie bei den anderen Hefen eine positive Bilanz bestand. Man könnte geneigt sein, anzunehmen, der Riboflavinverlust erkläre die Begünstigung des Auftretens von Hauterscheinungen, zumal bei Riboflavintherapie oft eine Besserung der Erscheinungen eintritt. Es sei hier auf die Untersuchungen der Wachstumsanregung durch die verschiedenen Vitamine der B-Gruppe hingewiesen (Kaden, George, Walter, Mallinkrodt-Haupt). Andererseits treten Candidamykosen besonders gern bei Avitaminosen auf, so z. B. bei Carcinose, Achylien, wie Plummer-Vinson-Syndrom usw. Ob der Vitaminverbrauch der Hefe aber so groß ist, daß hieraus normalerweise eine Störung des Allgemeinbefindens auftreten kann, muß bezweifelt werden.

Eine zunehmende Bedeutung für die Klärung der Pathogenität kommt serologischen und immunologischen Untersuchungen zu. Bei Hauttestung mit wässerigen Filtraten von Zellaufschwemmungen konnte in Verdünnungsreihen eine Spezifität für C. a. festgestellt werden. Den verschiedenen Fraktionen der Leibessubstanzen der Hefezellen von C. a. kommt jedoch auch bei hoher Verdünnung keine Spezifität zu (K ä r c h e r). N e g r o n i konnte schon nachweisen, daß die Kapsel der Hefezellen von C. a. antigene Eigenschaften aufweist und bei der Erzeugung spezifischer Agglutinine, Flockung und Komplementbindungsreaktionen mitwirken. In letzter Zeit gelang es S e e l i g e r elektrophoretisch antigen wirkende Bestandteile aus der Zellwand zu isolieren. Der Serumfungistasetest nach J a n k e ist nur positiv bei tiefen und Organ-Candidamykosen sowie bei Allergiden. Dies ist eigentlich als Beweis dafür zu werten, daß eine Sensibilisierung und Abwehrleistung des Organismus gegen diesen Erreger nur eintritt, wenn ein Kontakt mit dem Gefäß-Bindegewebsapparat stattfindet und hierbei ein Zellzerfall zustande kommt. In dieser Hinsicht sind die histopathologischen Verlaufsuntersuchungen der lokalen und pulmonalen Candidamykose von M a s s h o f f und A d a m sehr aufschlußreich. Lokal wird der Hefepilz rasch durch Phagocytose vernichtet und eliminiert, während bei der pulmonalen Infektion eine riesenzellige Gewebsreaktion entsteht, die einer Fremdkörperreaktion entspricht. Allerdings führt die Fähigkeit der Hefezellen zur Sprossung und Mycelbildung aus den Riesenzellen heraus zu plötzlichen Vermehrungsschüben und damit zum Fortschwelen des Infektes und unter entsprechenden Umständen auch zur Generalisierung. Sicher ist, daß C. a. ein Oberflächenparasit ist.

Wenn man die bisherigen Ausführungen zusammenfaßt, kann man sagen, es sind zahlreiche Hinweise vorhanden für eine Pathogenität von C. a., die diese Hefe von anderen Vertretern der Candida-Gruppe unterscheidet, so z. B. die Fähigkeit, Keratin zu spalten, die Bildung von Ektotoxin, Produktion antigenwirkender Substanzen und die größere Resistenz gegenüber schädigenden äußeren Einflüssen. Trotzdem möchten wir annehmen, daß es sich bei C. a. um einen fakultativen Parasiten handelt, der die Fähigkeit hat, in Abhängigkeit zum Allgemeinbefund des Befallenen seine Virulenz zu steigern.

Wie eingangs betont, handelt es sich bei der therapeutischen Anwendung der Antibiotika um einen der heute am meisten beobachteten Gründe für das Auftreten einer Candidamykose.

Nachdem man den Zusammenhang zwischen Antibiotikatherapie und Candidainfektion erkannt hatte, tauchte die Frage auf, ob es sich hier um eine Wachstumsstimulierung der Hefe durch das Antibiotikum handele oder ein anderer Mechanismus für diesen Vorgang verantwortlich war. Nach P o p c h r i s t o v, B o g d a n o v und B a l b a n o w kommt eine Stimulierung des Hefewachstums auf drei Arten zustande.

1. Störung des bakteriellen Antagonismus,
2. Vitaminverminderung infolge Schädigung der normalen Darmflora und
3. dienen die Antibiotika als Stickstoffdonatoren.

M e y e r - R o h n und L a n g e - B r o c k sowie C a r p e n t e r stellten mit der W a r b u r g - Methode und trübungskalorimetrisch eine Wachstumsstimulierung lediglich durch Chloramphenicol und Chlortetracylin fest. Andere Untersucher bewiesen, daß inaktiviertes Streptomycin und andere Antibiotika zu einer gehäuften Ansiedlung von C. a. führen und folgern hieraus, daß diese als Stickstoffquellen fungieren.

0264

Antihydral®

gegen Hyperhidrosis
13% Hexamethylentetramin
Tube mit ca. 70 g

Antihydral „M"®

gegen Dermatomykosen und Hyperhidrosis
10% Schwefel + 10% Hexamethylentetramin
Tube mit ca. 70 g

Information

Antihydral — Milde Gerbung der Haut durch gesteuerte Formalinabspaltung. Desinfizierende Wirkung und damit rasche Desodorierung. Lokale Anwendung, keine Allgemeinwirkungen.

Antihydral „M" — Spezifischer antimykotischer Effekt, gleichzeitig Beseitigung der für Mykosen ursächlich bedeutungsvollen übermäßigen Schweißabsonderung.

ARZNEIMITTEL **ROBUGEN** ESSLINGEN/N

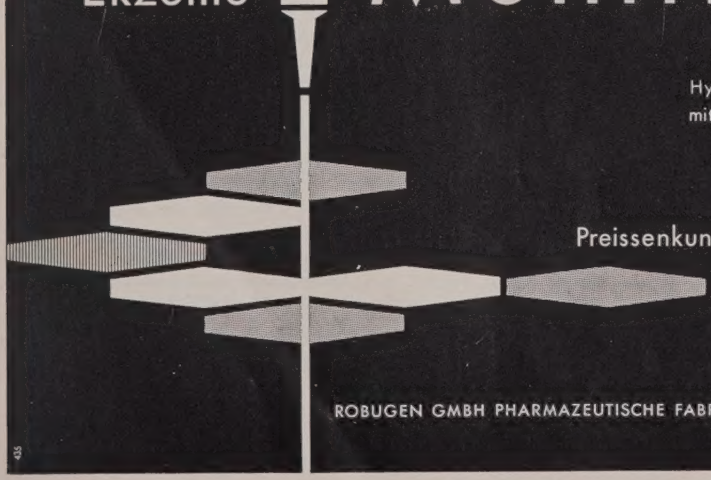
---

gegen
Ekzeme

Munitren®

0,5%ige, fettfreie
Hydrocortisonsalbe
mit Mehrfach-Effekt
Antiekzematös
Antimykotisch
Antibakteriell

Preissenkung! 5g DM 2.20
20g DM 6.65
o.U. lt. A.T.



ROBUGEN GMBH PHARMAZEUTISCHE FABRIK ESSLINGEN/N
ROBUGEN

435

NEU!

Orale Behandlung von Dermato- und Onychomykosen mit

Fulcin

Griseofulvin

bei Epidermophytie, Trichophytie, Mikrosporie

Gegenüber lokalen Mitteln überlegen durch **Hemmung der parasitischen und saprophytischen Phase des Pilzes.**

Vereinfachte Behandlung durch Umgehung von Nagelextraktion und Röntgenepilation.

Gut verträglich, keine bakteriellen Effekte, pilzspezifisch.

Günstige Prognose auch bei langwierigen Prozessen.

Handelsformen:
Tabletten zu 250 mg, 25 Tabletten DM 20,60 o. U.
Klinikpackung mit 100 Tabletten.

Ein Produkt der
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD., Pharmaceuticals Division
Fulshaw Hall, Wilmslow, Cheshire, England

Alleinvertrieb für Deutschland:
RHEIN-CHEMIE, Pharmazeutische Abteilung, Heidelberg

Nach diesen einführenden Bemerkungen über die Untersuchungen der biologischen Eigenschaften von C. a. kommen wir zur Betrachtung der heutigen Auffassungen über die Pathogenese der Candidamykose.

Als Infektionsweg wurde häufig die Nahrungszufuhr angenommen. Windisch konnte aber zeigen, daß man auf den verschiedenen gebräuchlichen Nahrungsmitteln zwar zahlreiche Hefen isolieren kann, aber hierunter nicht C. a. findet. Candida krusei, C. Gulliermondi, C. tropicalis, C. pulcherrima, C. melinii, C. zeylanoides, Rhodotorula, Hansenula, Saccharomycesarten u. a. wurden aus Milch, von Äpfeln, Birnen, Marmelade, Datteln u. a. Nahrungsmitteln gezüchtet. Diese Organismen sind also rein saprophytär, während C. a. ein Parasit des tierischen und menschlichen Körpers ist. Die Infektion erfolgt wohl meist durch die candida-infizierte Vagina beim Geburtsakt. Bei normaler Entwicklung des Säuglings wird die Hefe aber bald durch die sich ausbildende Körperabwehr verdrängt. Es ist erklärlich, daß man die meisten Candidamykosen im Säuglings- und Greisenalter findet, da hier die immunologischen Abwehrkräfte am schwächsten sind. Man kann daher mit einem Satz sagen, eine Candidamykose entsteht durch irgendeine Lücke im Abwehrsystem des Körpers. Eine solche Schwächung der Abwehr kann durch biologische Ereignisse, wie die Gravidität, Veränderung des pH des Schweißes oder seborrhoische Konstitution zustande kommen. Begünstigend wirken sich hinzukommende Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes aus, wobei durch Verschiebung im Säure-Basen-Haushalt eine Änderung des Chemismus der Haut bewirkt wird (Hoffmeister).

Dysendokrinien werden ebenfalls für das Auftreten von Candidamykosen angeschuldigt, so Hypoparathyreoidismus, Mb. Addison usw. Daß ACTH und Cortisongaben einen infektionsfördernden Einfluß auf Pilze haben, nimmt nicht Wunder, nachdem diese Tatsache von Bakterien seit langem bekannt ist. (Drouhet und Vieu, sowie Bruns). Östradiol wirkt gleicherweise stimulierend im Gegensatz zu Progesteron und Testosteron. Die Schwangerschaft ist das erwähnte natürliche Experiment. Auflockerung des Gewebes, GIykogenreichtum der Scheidenepithelien und pH-Verschiebung sind alles hormonbedingte Faktoren, die zu einer vermehrten Ansiedlung von C. a. in der Vagina führen. In vielen Fällen ist jedoch die Rolle der C. a. mit großer Vorsicht zu bewerten und erst die Grundkrankheit in ihrer Genese erschöpfend zu untersuchen. So können perniciöse Anämie, Eisenmangelanämien, Leukosen, Lymphogranulomatosen, Tuberkulose und maligne Tumoren mit einer Candidamykose einhergehen, und es sollte daher der Befund einer C. a. anregen, diese Krankheiten auszuschließen, bevor man lediglich eine Candidamykose annimmt.

Außer pH-Verschiebung des Schweißes kann allein die vermehrte Durchfeuchtung zu einer Begünstigung der Infektion durch C. a. führen. Außer vermehrter Schweißbildung können daher häufiges Baden, Alkalisierung der Haut zur sogen. Mazerationsmykose führen.

Ob Vitaminmangel das Angehen der Candidainfektion begünstigt, ist schwer zu beurteilen und von den meisten Autoren nach dem klinischen Eindruck für die Vitamin-B-Gruppe positiv beurteilt worden. Zweifellos führt eine vitaminarme Kost mit Mangelsyndrom zu einer Abwehrschwäche und aus diesem Grund ist diese Annahme zu bejahren.

Ein interessantes Problem ist die symbiotische und antibiotische Beeinflussung von C. a. Für Streptomyces Coelicolor konnte Heymer einen biologischen Antagonismus gegen C. a. feststellen, soweit dies die Schleimhaut betrifft. Grimmer und Schumann fanden keine Hemmwirkung zahlreicher Bakterien auf

C. a. und folgern, daß es sich hier um ein ungehemmtes Wachstum durch Beseitigung der vitaleren Konkurrenz handelt. Wichtig erscheint die Arbeit von Granits-Thurner, der zeigen konnte, daß Mycobakterium tuberculosis das Wachstum von C. a. stimuliert. Andererseits wird das Coliwachstum durch C. a. in hemmendem Sinne beeinflußt. Diese Feststellung konnten Rolle und Mehnert, sowie Kärcher machen. Diese Ergebnisse geben Anlaß zur Anerkennung des Begriffes einer Dysbakterie bei Überwiegen von C. a. im Darm. Häufig ist der Darm Ausgangspunkt einer Schmierinfektion der Haut und Schleimhaut oder einer Generalisierung nach antibiotischer Therapie. Diese Antibiotikatherapie ergibt neue Gesichtspunkte hinsichtlich der Pathogenese, wie bereits verschiedentlich angedeutet wurde. Es sei hier auf die Mitteilungen von Grimmer, Janke, Giunchi und Nikolowski hingewiesen. Ist die Überführung der C. a. vom Saprophytismus zum Parasitismus durch zahlreiche endogene und exogene Faktoren nur wahrscheinlich gemacht worden, so kann man dies seit Beginn des Studiums der Nebenwirkungen der Antibiotika sicher mit Recht behaupten. Nicht nur die bereits erwähnten in vitro-Untersuchungen bestätigen diese Auffassung, sondern die zahlreicher gewordenen, teils deletären Verlaufsformen generalisierter Candidamykosen. Andererseits glauben Garnier und Vieu, die Gefahren der Antibiotikatherapie würden überschätzt und bei kurzdauernder Anwendung seien die Befürchtungen übertrieben. Allerdings räumen sie ein, daß langdauernde Anwendung ein Auftreten einer Gefahr für Candidamykose bedeute.

Bei Sensibilisierung des Organismus durch C. a. kann es nach Antibiotikatherapie zu allergischen Reaktionen verschiedenen Ausmaßes im Sinne von Mykiden kommen (Grimmer, Janke, Nikolowski). Hierbei kann das Antibiotikum als Halbantigen wirken (Schuppli). Candidamykide können von cryptogenen Pilzherden wie Prostatitis oder Epidydimitis candidamycetica ausgelöst werden. Bei intensiver Antibiotikatherapie kommt es von solch cryptogenen Herden dann zu Generalisierungen mit Absiedelung in Form von Meningo-Encephalitis, Endocarditis candidamycetica, pulmonalen, nephritischen und colitischen Krankheitsbildern.

Zusammengefaßt sind die heute anerkannten Möglichkeiten des Zustandekommens einer Candidamykose:

1. Verschlechterung der allgemeinen Körperabwehr, Stoffwechselkrankheiten, Hormonwirkung, Vitaminmangelsyndrom.
2. Stimulierung des Wachstums der C. a. durch Antibiotika.
3. Unterdrückung der normalen Bakterienflora durch Antibiotika und damit Verbesserung der Lebensbedingungen der C. a.
4. Mykide nach Sensibilisierung durch den Pilz, ausgelöst durch Antigengemeinschaft mit Antibiotika.

Wenn auch die Pathogenese der Candidamykose seit Einführung der Antibiotika eine Änderung erfahren hat, sind die biologischen Funktionen der Hefe die gleichen geblieben. Sie sind zwar in den letzten Jahren intensiv bearbeitet worden, und es wurden zahlreiche neue Erkenntnisse gewonnen. Trotzdem sind weitere Untersuchungen hier dringend nötig, da prophylaktische und biologische Maßnahmen sicher die Prognose der schweren Verlaufsformen verbessern können, denn sicher stellt die Moronaltherapie einen großen Fortschritt, aber noch keine endgültige Lösung des Problems dar.

Literatur: beim Verfasser.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. K. H. Kärcher, Heidelberg-Schlierbach, Klingelhüttenweg 19

Frei

von

Fußpilzen

durch

novex®

Salbe

Lösung

Puder

boehringer

C. F. BOEHRINGER & SOEHNE GMBH, MANNHEIM

EMPFEHLENSWERTE BÜCHER UNSERES VERLAGES

Hans Alm

Einführung in die Mikrowellen-Therapie

Für die medizinische Praxis, Krankenhäuser und Kliniken das bisher fehlende Fachbuch und Nachschlagewerk
1958, Format DIN A 5, 176 Seiten, 102 zum Teil vierfarbige Abbildungen, in Ganzleinen mit Goldprägung, mehrfarbiger Schutzumschlag, DM 18,80

Hans-Joachim Wolf

Die Krankheit Friedrichs III.

und ihre Wirkung auf die deutsche und englische Öffentlichkeit
Die Reaktion der Öffentlichkeit auf ein bestimmtes zeitgenössisches Ereignis nach historischem Quellenmaterial und umfangreicher medizinischer Literatur.
1958, Format 17×24 cm, 168 Seiten, broschiert DM 15,20, Halbleinen DM 16,80

Ärztliche Forderungen an den neuzeitlichen Krankenhausbau

2. erweiterte Auflage
Vorträge bedeutender Berliner Kliniker und berufener Fachleute über die bauliche und technische Ausgestaltung eines modernen Krankenhauses, gehalten im Rahmen des Instituts für Krankenhausbau (Prof. Peter Poelzig) an der Technischen Universität Berlin unter Leitung von Prof. Dr. E. Gohrbandt mit einigen wesentlichen Ergänzungen außerhalb der Vortragsreihe.
1958, 200 Seiten, mit zahlreichen Illustrationen und Zeichnungen, Format 17×24 cm, Halbleinen DM 18,80

H. Löhe und E. Langer, Berlin

Die Dermatologen deutscher Sprache

Bio-bibliographisches Verzeichnis, 1955, 392 Seiten, Kunstleder DM 24,—

G. Gumpesberger

Die Syphilis des Kindes

mit einem Vorwort von Prof. Dr. J. Tappeiner, 1956, 112 Seiten, 14 Abbildungen, broschiert DM 6,80

H. Tronnier

Über die UV-Reaktion an der menschlichen Haut

1957, 120 Seiten, 41 Tabellen, 109 Abbildungen, broschiert DM 9,60

H. Hermann

Pathologische Histologie des peripheren vegetativen Nervensystems

1956, 132 Seiten, 50 Abbildungen, Leinen DM 27,60

Kalziumstoffwechselstörungen bei Menschen und Tieren

Vergleichende Medizin (I. Kolloqium v. 4. 7. bis 5. 7. 1958 in Berlin-Dahlem)
Mit Beiträgen von Bartelheimer-Berlin, Eger-Göttingen, Koch-Berlin, Oyaert-Gent, Prader-Zürich, Renk-Berlin, Schmitt/Rohde-Berlin, Schütte-Berlin, Zipf-Berlin.
1959, 92 Seiten, 56 Abbildungen, Format 17 × 24 cm, broschiert DM 9,80

BERLINER MEDIZINISCHE VERLAGSANSTALT GROSSE

Die Nocardiose*)

(Mitteilung eines Falles)

Von B. BRZIN

Aus dem Mikrobiologischen Institut der Medizinischen Fakultät Ljubljana
(Vorstand: Prof. Dr. M. Valentincic)

Pathologisch - anatomisch und kulturell gesicherte Fälle von Nocardiose sind heute nicht mehr selten. Die Therapie rechtzeitig erkannter Fälle von pulmonaler, weniger von zerebraler und generalisierter Nocardiose hat bei der Wahl des richtigen Mittels befriedigende Ergebnisse gezeitigt. Obgleich die Diagnose einer Nocardiose nicht schwierig ist, bleiben manche Fälle dieser Krankheit lange oder für immer unerkannt, manche werden aber nach wie vor mit Tuberkulose verwechselt.

Nachfolgend beschriebener Fall erscheint besonders bemerkenswert; einmal in klinischer Sicht wegen der Differentialdiagnose gegen Tuberkulose, und zum anderen vom bakteriologischen Standpunkt. Im Gegensatz zum üblichen Verhalten fehlte unserem, sonst typischen Nocardia asteroides - Stamm nämlich die Tierpathogenität. Außerdem trug er Phagen, die sich in ihrer aktiven Form erst in den Subkulturen nach erfolgter Gefriertrocknung zeigten.

Kurzer Auszug aus der Krankengeschichte des Krankenhauses für osteoartikuläre Tuberkulose in Valdoltra bei Koper in Slowenien (Vorstand Prof. Dr. B. Brecelj):

10jähriger Knabe J. A., Familienanamnese und Kinderkrankheiten o. B.

Abb. 1. Zehn Jahre alter Patient mit generalisierten chronischen granulomatös-eitrigen Prozessen

Jetzige Erkrankung begann im dritten Lebensjahr mit multiplen purulenten Hautauschlägen. Sie waren anfangs oberflächlich; in den nächsten Monaten bildeten sich aber succesiv größere und kleinere, gut abgegrenzte Anschwellungen in der Subcutis und der Muskulatur. Die oberflächlichen fistelten, die tieferen wurden inzidiert. Im Eiter waren zahlreiche weiße Knötchen zu bemerken. Die Temperatur variierte von subfebrilen bis zu hohen Werten (40 °). Die Leukozytenzahl wechselte zwischen 6—9000, die BKS schwankte zwischen 35—86 in einer Stunde. Die Hämoglobinwerte waren erniedrigt (ca. 50 %), das Blutbild o. B. (Serum Ca. 9.9 %). Alle Untersuchungen auf Tuberkelbakterien verliefen negativ, desgleichen die Tuberkulinproben selbst bei einer Verdünnung von 1:100.

*) Umfangreiche und ausführliche histologische Untersuchungen verdanke ich dem Assistenten Dr. I. Lenart, Path. Anat. Institut der Medizinischen Fakultät in Ljubljana, die klinische Beurteilung dem gütigen Entgegenkommen von Dr. T. Martinc, Valdoltra.

Röntgenübersichtsaufnahmen zeigten multiple Abscesse in der Subkutis und Muskulatur; die Knochen erschienen auch auf den letzten Aufnahmen frei.
Histologischer Befund: Eitrige Fremdkörpergranulome mit multiplen Kalkeinlagerungen.
Beurteilung: Trotz immer negativ bleibender Untersuchungen auf Tuberkelbazillen und negativer Tuberkulinproben wurde der Prozeß als Tuberkulose angesehen.
Therapeutisch erhielt der Patient Tuberkulostatika (Streptomycin, PAS), außerdem wurde er symptomatisch behandelt.
Weiterer Verlauf der Krankheit: Der Prozeß schritt stufenweise fort, so daß bald ein großer Teil der Skelettmuskulatur von Fisteln durchsetzt war (Abb. 1). Die freigebliebenen Teile der Muskulatur waren atrophisch.

Bakteriologische Untersuchungen

Mikroskopisches Bild: Im Eiter, der durch sterile Punktion eines noch geschlossenen Abscesses in der Interkostalmuskulatur gewonnen wurde, fanden sich mikroskopisch zwischen den Leukozyten nur vereinzelte grampositive, teils verzweigte, zum Teil granulierte Stäbchen.
Kulturelles Verhalten: Auf 5 % Rinderblutagar entwickelten sich bei aeroben Verhältnissen nach 48 Stunden bei 37 °C zuerst zarte, flache, graue Kolonien mit unregelmäßig gezackten Rändern, die sich unter dem Mikroskop als fädige Ausläufer mit rechtwinkligen Auswüchsen zeigten (Abb. 2). Sie hafteten dem Nährboden fest an. Diese Adhärenz war auch auf anderen festen Medien ausgesprochen. Von den Kolonien aus wuchsen Filamente in die Tiefe, so daß die Kolonien ausgegraben werden müssen, wenn man sie im Ganzen erhalten will. Die Einzelkolonien sind kugelförmig, jedoch ist nur ein kleinerer Teil auf der Oberfläche als konvexe Kolonie sichtbar (Abb. 3). Die anfänglich grauen Kolonien wurden nach einigen Tagen schneeweiß, in den nächsten Wochen gelb, orange und schließlich korallenrot.

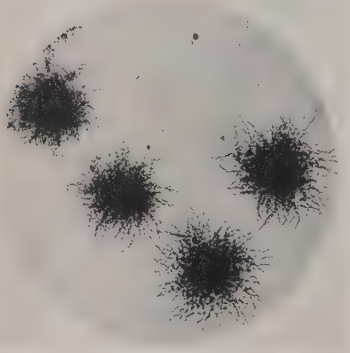
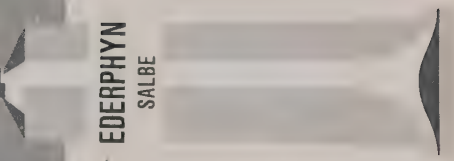


Abb. 2. Fünf Tage alte Kultur der Nocardia auf Serumagar

Abb. 3. Drei Wochen alte Kultur der Nocardia auf Blutagar

In aeroben flüssigen Nährmedien wuchsen die Keime am Grund in Form von lockeren, mit Filamenten verflochtenen Flocken, die bei Schütteln im Substrat flottieren. Die überstehende Flüssigkeit blieb klar. Erst nach längerer Kultivierung erschienen kleine weiße Kolonien auf der Oberfläche.
In flüssigen und halbflüssigen anaeroben Nährböden wuchs der Stamm nur auf der Oberfläche, auf anaerobem Blutagar nur kümmerlich und langsam. Dabei



Indikationen:
Fuss- und Handmykosen (Epidermophyton rubrum, Epidermophyton interdigitale)
Ekzema marginatum (Epidermophyton inguinale)
Oberflächliche Trichophytien und Mikrosporien (Herpes circinatus)
Erythrasma
Nagelmykosen

Im Gegensatz zur bisher gebräuchlichen freien Undecylensäure dringt der neue **lipoidlösliche Undecylensäurephenolester** im Ederphyn rasch in die Keratinschicht der Haut. Diese gezielte Tiefenwirkung fördert den fungiziden Prozess und vermindert das Auftreten von Rezidiven. Die Esterverbindung der Undecylensäure ist zudem praktisch geruchlos.

Ederphyn

intradermal wirksames Antimykotikum

Vorzüge:
Gutes Eindringen in die Hornschicht.
Rasch einsetzende juckreizstillende Wirkung.
Angenehm, da geruchlos und nicht fleckend.
Gut verträglich auch für empfindliche Haut.

Galactina GmbH
Schulstraße 3, Frankfurt/M

EXCERPTA MEDICA

7000 medizinische Wissenschaftler referieren als ständige Mitarbeiter

Internationales medizinisches Referatenblatt in englischer Sprache. Auszüge aus Arbeiten und Referate über physiologische, pharmakologische, endokrinologische und bakterioserologische Themen, die für die Dermatologie von Interesse sind. Auch über die Wirksamkeit therapeutischer und vorbeugender Maßnahmen, über die Sozialgesetzgebung usw., wird berichtet.

Section XIII: Dermatology and Venereology

Aus dem Inhalt: Die E. M. hilft Ihnen Zeit sparen. Sie orientiert in konzentrierter und objektiver Form über alle neuen Erkenntnisse Ihres Fachgebietes. Sie vermittelt Ihnen alles Wesentliche aus der medizinischen Literatur der ganzen Welt.

Der Abonnementspreis pro Jahrgang (12 Hefte mit ca. 700 Seiten) beträgt DM 80,—
Monatlich erscheint 1 Heft — Bestellungen nimmt der Buchhandel entgegen.

EXCERPTA MEDICA · AMSTERDAM

Auslieferung in Westdeutschland durch

S. HIRZEL VERLAG · STUTTGART

STUTTGART N, BIRKENWALDSTR. 185

ZEITSCHRIFTEN UNSERES VERLAGES

Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Organ des Praktikers
Begründet von Erich Langer†
Schriftleitung:
Prof. Dr. med. Heinz Grimmer, Berlin
Preis des Einzelheftes DM 2,50
Im Jahr erscheinen zwei Bände mit je 12 Heften
Preis je Band DM 30,— zuzüglich Porto

Mykosen

Organ für experimentelle u. klinische Mykologie
Schriftleitung:
Prof. Dr. med. Heinz Grimmer, Berlin
Preis des Einzelheftes DM 2,50
Erscheinungsweise vierteljährlich

Aesthetische Medizin

(Medizinische Kosmetik)

Kongreßorgan der Deutschen Gesellschaft für die Aesthetische Medizin und ihre Grenzgebiete
Schriftleitung:
Prof. Dr. med. H. Th. Schreus, Düsseldorf
Prof. Dr. med. K. Halter, Berlin
Erscheint monatlich, Bezugspreis vierteljährlich DM 10,—

Berliner Medizin

Organ für die gesamte praktische und theoretische Medizin
Schriftleitung:
Prof. Dr. med., Dr. med. vet. h. c.
M. H. Fischer, Berlin
Erscheint zweimal im Monat, Abonnementspreis pro Quartal DM 4,50 zuzüglich Porto

BERLINER MEDIZINISCHE VERLAGSANSTALT GROSSE

BERLIN-LICHTERFELDE

zeigte sich nie weißes Pigment. Die optimale Temperatur lag bei 37 °C; bei 28 °C wuchs der isolierte Stamm viel langsamer und noch schlechter bei Zimmertemperatur (20—22 °C).

Mikroskopische Präparate der frisch isolierten Kultur zeigten lange dünne Fäden mit rechtwinkligen Auswüchsen und Verzweigungen. In den nächsten Tagen fragmentierten die Filamente mehr und mehr, so daß ältere Kulturen mehr bazilläre und kokkoide Formen als Filamente zeigten. Diese kürzeren Formen erschienen auch teilweise gramnegativ.

Ähnlich war es mit der Säureresistenz. Drei Tage alte Kulturen waren ausgesprochen säurefest (geprüft an der Entfärbung mit 5 und 10 % Schwefelsäure), ältere nur teilweise.

Der isolierte Stamm wuchs sehr gut auf anderen Nährböden, insbesondere auf Löffler-Serum, Sabouraud-Agar und autoklavierten Kartoffel- bzw. Karottenscheiben. Das Wachstum auf Karotte war nicht so üppig wie auf Kartoffel; die Kolonien waren aber viel dunkler, fast korallenrot.

Die Dissoziation der Kolonien in zwei Formen begann bei dem isolierten Stamm zuerst in Subkulturen auf Blutagar, dann auf anderen Medien. Zwischen stark konvexen schneeweißen Kolonien fanden sich flache graue. In den folgenden Subkulturen haben wir von der stark konvexen, schneeweißen Kolonien nur den gleichen Typ, von den flachen grauen Kolonien einige stark konvexe, schneeweiße zwischen zahlreichen grauen, mehr flachen Kolonien auf dem Blutagar erhalten.

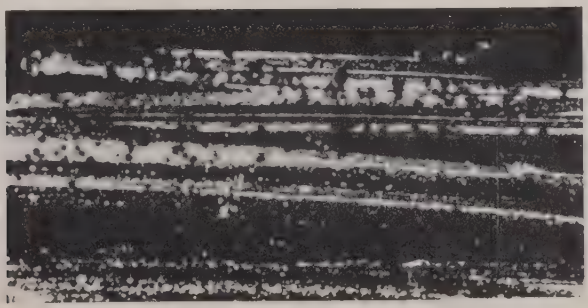


Abb. 4. Befall der Nocardiakultur mit Phagen

Die Bakteriophagen haben sich erst nach der Lyophilisierung gezeigt (Abb. 4) und ließen sich auch in mehreren folgenden Subkulturen auf Blutagar und anderen Medien nachweisen.

Elektronenmikroskopisch zeigten sich am Rande der Placques nur Trümmer, weiter vom Rande waren aber auf intakten Fäden kleine runde Formen zu sehen (Abb. 5).

Biochemische Eigenschaften: Die beschriebene Kultur zeigte auch nach längerer Bebrütung (50 Tage) weder saccharolytische Fähigkeiten (auch Stärke blieb unverändert) noch proteolytische Eigenschaften. Gelantine nach Frazier, Milch und Kaseinagar blieben unverändert. Die Nitratreduktion war positiv. Indol, Methylrot und Voges-Proskauer-Reaktion waren negativ. Auf Grund der morphologischen, kulturellen und biochemischen Eigenschaften wurde der Stamm als Nocardia asteroides identifiziert.

Tierversuche. Weil die Resultate der Tierversuche bei anderen Nocardia asteroides-Stämmen nicht übereinstimmen, seien sie genauer beschrieben.

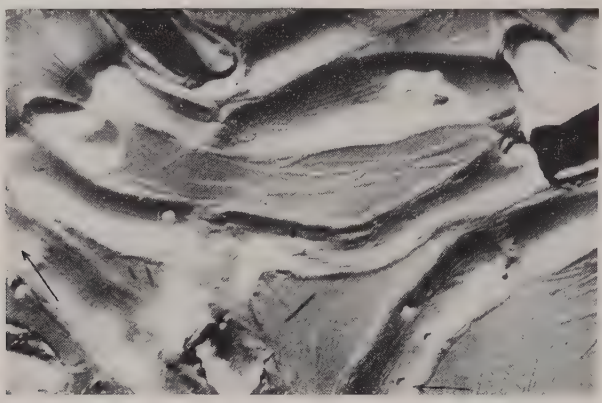


Abb. 5. Faden der Nocardiakultur, die mit Phagen infiziert ist, entnommen vom Rande einer Phagenkolonie

Nach subkutaner und intrakutaner Applikation von 0,5 und 0,2 ccm einer 48 Stunden bei 37 °C bebrüteten, frischen Bouillon-Kultur bildete sich bei dem Meerschweinchen nur ein kleines Erythem ohne Infiltrat, wie es bei Nocardia asteroides normalerweise geschieht. Auch die intraperitoneale Injektion (1 ccm der Kultur) rief keine klinische Erkrankung hervor. Die Beobachtungsdauer betrug sechs Monate. Von einer anderen Serie der Meerschweinchen, die in gleicher Weise injiziert worden waren, wurden am 3., 4., 5. und 6. Tage je zwei getötet, um eventuelle Frühveränderungen zu beobachten. Wir fanden eine mäßig geschwollene Milz und ein etwas unklares Peritoneum. In histologischen Schnitten der Milz waren grampositive körnige Fragmente der Nocardiafilamente zu sehen (Abb. 6). Die Kulturen von Milzgewebe blieben jedoch steril. Die vom Peritoneum in die Milz resorbierte Nocardia war wahrscheinlich von den Abwehrkräften des Organismus getötet worden.

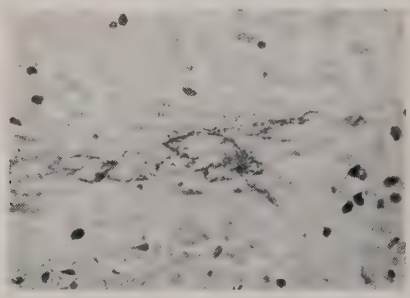


Abb. 6. Milz des Meerschweinchens 4 Tage nach i. p.-Infektion mit Nocardiakultur. Man sieht grampositive bazilläre Formen und kurze Nocardia-Fäden. Gramfärbung

Drei Kaninchen injizierten wir die gleiche Nocardia-Kultur i. v. (1,5—2,2 und 5 ccm), wiederum mit negativem Resultat.
Auch Mäuse blieben nach subk. (0,3 ccm) und i. p.-Impfung (0,5 und 1 ccm-Kultur) gesund.
Antibiotische Eigenschaften: Die isolierte Nocardia zeigte keine antibiotischen Eigenschaften gegen mehrere Stämme von Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, E. coli und coliformen Keimen, Proteus, Haemophilus influenzae u. a. m. Umgekehrt haben wir einen Staphylokokken-Stamm gefunden, der starke antibiotische Eigenschaften gegen die isolierte Nocardia zeigte (Abb. 7).

Abb. 7. Hemmung des isolierten Nocardienstammes durch einen Staphylokokkenstamm

In vitro-Versuche auf Empfindlichkeit gegen Antibiotika und Chemotherapeutika im Diffusionstest mit Papierblättchen ergaben folgende Resultate: gute Empfindlichkeit gegen Terramycin, Aureomycin, Sigmamycin und Bacitracin, mäßige Empfindlichkeit gegen Achromycin, Rovamycin und Cloromycetin, ziemliche Resistenz gegen Penicillin, Streptomycin und Ilotycin. Gegen Mycostatin zeigte sich völlige Resistenz. Gegen Sulphathiazol und Dequadin war der Stamm sehr empfindlich, viel mehr noch gegen Orisul. Furadantin war ohne Hemmwirkung, desgleichen PAS und Isoniazid.
Der isolierte Nocardienstamm hat sich als mäßiger Erzeuger von Penicillinase gezeigt.

Diskussion

Der Verlauf der beschriebenen Nocardiose ist nicht klassisch. Von der in der Literatur beschriebenen Trias der menschlichen Nocardiose sind die pulmonale wie zerebrale Lokalisierung des Prozesses hier bis jetzt ausgeblieben. Wir sehen nur subcutan-muskuläre Prozesse, diese aber in großem Umfange, ähnlich wie in einem von Seeliger und Lange (7) beschriebenen Fall. Cutane Pusteln sind eine besonders seltene Form der Nocardiose. Wir finden sie in der diesbezüglichen Literatur (3) bei einem 5jährigen Knaben mit subcutan-muskulärer, Knochen- und pulmonaler Lokalisierung erwähnt.
Der Prozeß wurde bisher für eine Tuberkulose gehalten, obwohl die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen, die Tuberkulinproben und auch die feingewebliche Untersuchung nicht für einen Morbus Koch sprachen. Es ist bekannt, daß manchmal Patienten in Tuberkuloseheilstätten eine Nocardiainfektion beherbergen. Deshalb wird man bei unklaren Tuberkulose-verdächtigen Fällen und bei „Tuberkulosen", bei welchen die einschlägigen Untersuchungen stets

negativ ausfallen, immer auch mit einer Nocardiose rechnen müssen. Mc Quown glaubt, daß etwa 5 % der Insassen von Tuberkuloseheilstätten eine Nocardiose aufweisen (4). Eine verläßliche Diagnose ist nur durch Isolierung der Erreger möglich. Auch die feingewebliche Untersuchung hilft oft nicht. Wie bei der Tuberkulose findet man auch bei der Nocardiose Riesen- und Epitheloidzellen. Die Färbung der histologischen Schnitte nach Gram kann in einigen Fällen grampositive Filamente, bazilläre und kokkoide Form zeigen, was dann auf eine Nocardiose hinweist.

Für die Differentialdiagnose unseres Stammes gegen andere pathogene und nichtpathogene Nocardien haben wir neben Art und Farbe des Wachstums (alle) wichtigeren Eigenschaften gewählt, nach denen sich unser Stamm von anderen gut unterscheiden läßt: Temperaturoptimum, Säurefestigkeit, sowie proteolytische und andere biochemische Eigenschaften.

Unter Berücksichtigung der in Bergey's Manual angegebenen Eigenschaften kann der isolierte Nocardienstamm in keine andere Species als Nocardia asteroides eingeordnet werden. Die Resultate der Tierversuche stimmen jedoch nicht mit denen bei anderen virulenten Nocardia asteroides-Stämmen überein. Aber auch bei diesen ist die Tierpathogenität unterschiedlich (5, 6). Das Verhalten unseres Stammes erklärt vielleicht das schlechte Invasionsvermögen bei unserem Patienten. Bei diesem entwickelten sich zwar multiple Granulome im Bereich der Subcutis und Muskulatur, niemals aber in den langen Jahren der Krankheit in den inneren Organen. Weil die Virulenz dieser Nocardia im Laufe der jahrelangen Krankheit oder möglicherweise schon vor der Infektion geschwächt war, meinen wir, daß diese Eigenschaft nicht dazu berechtigt, eine neue Species zu kreieren. Auch bei Maduromykosen durch N. asteroides werden oft lange protrahierte Verläufe beobachtet (8).

Zusammenfassung

Es wird die Isolierung von Nocardia asteroides in Reinkultur aus steril entnommenen Punktaten eines noch geschlossenen Abscesses der Interkostalmuskulatur eines zehnjährigen Knaben beschrieben, der vom dritten Jahre an multiple, fistelnde, subcutan-muskuläre Abscesse mit schweren Vernarbungen und Atrophien der Skelettmuskulatur zeigte.

Biochemisch, morphologisch, nach der Acidoresistenz und nach seinen Kultur-Eigenschaften stimmt der Erreger mit Nocardia asteroides überein.

Die Tierversuche verliefen negativ. Dies stimmt mit der schlechten Invasionskraft des Stammes bei diesem Kranken und mit dem chronischen Verlauf überein.

Wichtig ist die Differentialdiagnostik gegen Tuberkulose, da die Nocardiose eine ganz andere Therapie erfordert. Der isolierte Stamm war am stärksten gegen Orisul empfindlich; unter den neuen Antibioticis fiel Rovamycin wegen seiner guten Hemmwirkung auf.

Literatur

1. Seeliger, H. P. R.: Dtsch. Med. Wschr. **50**, 2041, 1956. — 2. Schaub, I. G., Foley, M. K.: Diagnostic Bacteriology, St. Louis, 1952. — 3. Gundersen, G. A., Nice, Ch. M.: Radiology, **68**, 31, 1957. — 4. Mc Quown, A. L.: Amer. J. Clin. Path., **25**, 2, 1955. — 5. Brzin, B.: Zdrav. vestn., **25**, 139, 1956. — 6. Brzin, B., Lenart, I.: Acta med. Jugosl. **11**, 292, 1957. — 7. Seeliger, H. P. R. & Lange, J.: Z. Tropenmed. & Parasitol. **5**, 356 (1954). — 8. Seeliger, H. P. R.: Med. Mitt. Schering-Werke **19**, Heft 1 (1958).

BEI DERMATOMYKOSEN · BERUFSDERMATOSEN · EKZEMEN
BENZODERM®
LÖSUNG
PUDER
SALBE
SEIFE
ARZNEIMITTELFABRIK HÜLS · DR. ALBIN HENSE · HÜLS-KREFELD

Histoplasma capsulatum soil studies*)

Von L. AJELLO, Ph. D.

From the Communicable Disease Center, U. S. Public Health Service, Department of Health, Education, and Welfare, Atlanta, Georgia.

The screening of soils has been one of the most fruitful means of accumulating knowledge about human pathogenic fungi. By this line of approach much has been learned about the natural habitats of these fungi, their modes of transmission, seasonal occurrence and possible means of control.

In the United States, medical mycologic soil investigations were first undertaken by Stewart and Meyer in 1932 (1). These investigators developed a brine flotation procedure that concentrated the spores of Coccidioides immitis and permitted its recovery from soil. The significance of their work was overlooked by medical mycologists for many years. It remained for Emmons to realize the value of ecologic studies and to carry out his fundamental soil studies (2—4).

Since 1950, the Mycology Unit of the Communicable Disease Center has been screening soils for the presence of systemic pathogenic fungi. To date, 2,626 samples have been examined. The soils originated in 18 of the states of the United States of America and in 10 foreign countries (Table 1).

With few exceptions, all of these soils were primarily studied to detect H. capsulatum. However, the possibility that other human pathogenic fungi might be present was always kept in mind.

During the course of our soil studies, several modifications were made in Emmons' isolation procedure (2,3). These involved the addition of antibiotics to the soil suspension prior to injection into mice (5) and holding the injected mice for 8 weeks prior to sacrifice and culture of their internal organs (6). Penicillin and streptomycin are now added to the soil suspensions to reduce mortality by any pathogenic bacteria that may be present in the inoculum. Killing is delayed in order to permit isolation of H. capsulatum from those soil specimens where the number of spores may be few.

Details of the procedure are as follows:

1. After thorough mixing, a heaping teaspoon of soil is suspended in 30 ml of physiological salt solution containing 5,000 units of penicillin and 1,000 units of streptomycin per ml.
2. After vigorous stirring the soil is allowed to settle for approximately one hour.
3. Five ml of the supernatant are then pipetted off and 1 ml injected intraperitoneally into each of 4 mice.
4. Eight weeks after inoculation, the mice are killed and small portions of their liver and spleen inoculated into tubes of a neutral dextrose agar:

Neopeptone (Difco)	1.0 gm
Dextrose	1.0 gm
Chloramphenicol	0.005 mg
Agar	2.0 gm
Distilled water q. s.	100.0 ml

(adjusted to pH 7 before autoclaving at 120 °C for 10 minutes)

*) This article is based on a paper presented at the IX. International Botanical Congress, Montreal, Canada, August, 1959.

Table 1. Soils Screened for presence of Systemic Pathogenic Fungi

Source	Number Examined	Isolatus					
		A. boydii	C. albicans	C. immitis	C. neoformans	H. capsulatum	S. schenckii
United States							
Alabama	44				3	3	
Arizona	69			1			
California	68						
Connecticut	1					1	
Georgia	719	2				1	4
Hawaii	172	2			1		
Indiana	4						
Kentucky	61				1		
Maryland	11				1		
Mississippi	9					3	
New Jersey	2						
New Mexico	106						
North Carolina	36						
Pennsylvania	2						
Tennessee	781	15	1		9	72	
Texas	12						
Vermont	4						
Canada							
Ontario	2						
Central America							
Panama	100	1			1	1	
Caribbean Area							
Trinidad	152	4				14	
South America							
Argentina	1						
Peru	122					7	
Venezuela	23	2				8	
Africa							
Nigeria	26						
Tanganyika	13					7	
Union of S. Africa	7						
Asia							
Japan	43						
TOTALS	2626	26	1	1	16	117	4

Tissue from each mouse is inoculated into 4 tubes of this medium, 2 tubes with liver and 2 tubes with spleen tissue. In all, 16 tubes are inoculated for each soil sample.

5. The tubes are incubated at 25 °C and examined periodically for the development of pathogenic fungi.

The search for H. capsulatum has led to a large variety of findings. A predilection for avian habitats by H. capsulatum, that is believed to be significant but not absolute, has been uncovered. Soil studies carried out in collaboration with Dr. L. D. Zeidberg in Williamson County, Tennessee, revealed that H. capsulatum was more apt to occur in sites frequented by chickens than from any other habitat (7,8).

The thought that the habitats of other bird species might also harbor H. capsulatum led to the study of the cause of Tingo Maria Fever, a Peruvian pulmonary disease, hitherto of unknown etiology. This disease was known to occur among visitors to a large cave near the Andean village of Tingo Maria. The cave, known as "La Cueva de las Lechuzas" shelters a large breeding colony of oil birds, Steatornis caripensis, a chicken-sized, nocturnal fruit-eating bird. This fact, along with knowledge that the clinical signs of Tingo Maria Fever resembled those of histoplasmosis, led to the collection of soil samples. H. capsulatum was recovered from one of four specimens (5). Later H. capsulatum was isolated by Arellano and Galvez from 2 of 5 students who had developed Tingo Maria Fever after a visit to this cave (9). However, H. capsulatum is not solely confined to the oil bird cave since 5 of 48 soils collected in the village yielded this fungus. All of the positive samples came from chicken habitats (10).

Soil studies thus were instrumental in revealing the true nature of the fever. This study in turn led to the investigation of oil bird habitats in other South American countries to determine whether or not they too harbored H. capsulatum. S. caripensis has a very limited geographic distribution. Colonies of this bird are known to exist only in Columbia, Peru, Trinidad and Venezuela. Studies have been completed on one oil bird cave in Venezuela and a group of Trinidadian caves. H. capsulatum has been recovered from the "Cave of the Guacharos" near Caripe, Venezuela, and 3 of 8 caves studied in Trinidad (11—12).

Another avian habitat for H. capsulatum was revealed while investigating the source of an outbreak of acute histoplasmosis in a group of Mississippi school children and their 6 th grade school teacher. The source of their infections proved to be soil from a grackle (Quiscalus quiscula) roost (13).

The 6 th graders participating in a class gardening project, collected potting soil under trees utilized by grackles as a roost. A sack of leftover soil was stored in the classroom and was tossed around by the children. Following the outbreak of pulmonary histoplasmosis, soil from a flower pot, the sack and grackle roost site was examined for the presence of H. capsulatum and found to be positive. All three yielded the fungus. This not only marks the first recovery of H. capsulatum from a grackle habitat but represents the first recovery of the fungus from Mississippi soil.

H. capsulatum has been recovered also from soils not obviously connected with birds. Bat habitats also appear to favor the occurrence of this fungus as shown by Emmons (14).

In the course of the oil bird survey in Trinidad, soil from a bat cave was studied as well as guano from tree roosts used by bats. With the cooperation of Mr. A. M.

Greenhall of the Agricultural Department of Trinidad and of Dr. Wilbur G. Downs of the Trinidad Regional Virus Laboratory, 27 bat guano specimens, mostly from arboreal roosts have been studied. H. capsulatum was recovered from 9 hollow trees and a bat cave (15). As a result of these findings, a large scale histoplasmin skin test survey has been initiated by the island's health department to determine the prevalence of reactors in the general population. As yet no human cases of histoplasmosis have been recorded in Trinidad.

Seven of thirteen soils from a bat cave in Tanganyika, Africa, proved positive for Histoplasma capsulatum (16).

In addition to the Mississippi episode, a number of soil samples have been processed in connection with other acute outbreaks of histoplasmosis. Three outbreaks were investigated in Alabama. One episode concerned a father and his two children in Dallas County, who were exposed to dust from manure. The father's infection ended fatally, while the two children recovered. H. capsulatum was recovered from the parent and from two flower beds fertilized with the manure (17).

In the second outbreak which involved two brothers, their infection was traced to an abandoned chicken coop, and the backyard of the patients. H. capsulatum was isolated from the two soil samples received (18).

In the other outbreak, located in Franklin County, involving two children, H. capsulatum was recovered from a chicken house (18).

Similar episodes have been investigated in Tennessee in cooperation with Drs. W. D. Sutliff and S. Lipstein (19, 20). From 5 of these, H. capsulatum was isolated. All of these came from chicken habitats or chicken manure.

Georgia has presented a problem to the student of histoplasmosis. Although H. capsulatum had been recovered in that state from many wild animals, the fungus was not isolated from soil (21, 22). Recently Edwards and her associates and Aronson et al skin-tested a large group of individuals in Dalton, Georgia, and found a high percentage of reactors (23, 24). These investigators considered the epidemiology of histoplasmosis in Dalton to differ from that existing in other regions. Dalton, being an urban center, was supposed to be free of chicken-contaminated soil and hence the sensitivity in the population was believed to be derived from a different source. In order to discover the source of infection, 600 soil samples were gathered at random in the community. H. capsulatum was recovered from one soil sample that came from the side of a house (25).

H. capsulatum was unexpectedly isolated from the Bridgesport, Conecticut area (26) from premises where a cat was diagnosed to have died of blastomycosis. Strangely enough tissue sections from this cat which were studied by the Mycology Unit revealed cryptococci.

Soils submitted by Dr. A. Carnego from the Department of Cusco, Peru, have proven to be positive for H. capsulatum (27). Thus another endemic area far from Tingo Maria has been discovered in Peru.

As mentioned previously, other systemic pathogenic fungi were encountered in the course of these soil studies. Twenty-six isolates of Allescheria boydii were obtained. This organism, the cause of mycetomas and occasional pulmonary infections, is rather common in nature. Cryptococcus neoformans was next in frequency. Sixteen soils yielded this pathogenic, anascosporous yeast. Sporotrichum schenckii was obtained from 4 rodent burrows in south Georgia (28).

One isolate each of Candida albicans and Coccidioides immitis (29) was encountered. C. albicans has been recovered only rarely from non-living sources. Its occurrence in nature as a free living agent must be considered fortuitous.

Discussion

Through the relatively simple process of examining soils for H. capsulatum much has been learned about the ecology, epidemiology and geographic distribution of this and other systemic pathogenic fungi. One of the most intriguing findings was the association of H. capsulatum with avian habitats. The basis for this remains unknown. Apparently the relationship, at least with chickens and most likely with other animals, is an indirect one.

Laboratory studies indicate that chickens are not susceptible to infection by the macroconidia of H. capsulatum (8). Since erroneous deductions have been drawn from the association of H. capsulatum with avian habitats, the opportunity is here taken to correct published misinterpretations.

Menges and Haberman (30) challenged a group of chickens with large inocula of a mixture of mycelium and spores of H. capsulatum. The fungus was not recovered from any of the birds. Acquisition of a positive skin test reaction to histoplasmin and the development of positive indirect complement-fixation titres was interpreted to signify infection. However the skin test reactions could just as well be attributed to sensitization and the complement-fixation titres to oversensitivity of a not fully evaluated procedure.

The intravenous infection of pigeons and chickens with H. capsulatum as described by Schwarz and his co-workers (31) involved inoculation with yeast-phase cells rather than macroconidia. It cannot be concluded from this study that domestic fowl are susceptile to infection by H. capsulatum under the conditions that prevail in nature.

Domestic fowl do not excrete spores of H. capsulatum in their droppings. They do not seed soil with this fungus as has been stated editorially in the Journal of the American Medical Association (32). And there is no basis to support the theory discussed by Furcolow that H. capsulatum is carried by birds (33).

I believe that a comprehensive study of the microflora and chemistry of avian and non-avian contaminated soil from histoplasmosis endemic areas would provide an insight into this puzzling association.

Summary

A total of 2.626 soil samples from 18 states of the United States of America and 10 foreign countries were examined for the presence of Histoplasma capsulatum and other systemic pathogenic fungi.

From these, 117 isolates of H. capsulatum were obtained as well as 26 of Allescheria boydii, 16 of Cryptococcus neoformans, 4 of Sporotrichum schenckii, and one each of Candida albicans and Coccidioides immitis.

These studies revealed an association of H. capsulatum with various animal habitats, and served to uncover new endemic foci for H. capsulatum.

References

1. Stewart, R. A. and Meyer, K. F. 1952. Isolation of Coccidioides immitis (Stiles) from the soil. Proc. Exper. Biol. Med. 29:937—938. — 2. Emmons, C. W. 1942. Isolation of Coccidioides from soil and rodents. Pub. Health. Rep. 57:109—111. — 3. Emmons, C. W. 1949. Isolation of Histoplasma capsulatum from soil. Pub. Health Rep. 64:892—896. — 4. Emmons, C. W. and Campbell, C. C. 1957. Histoplasmosis in the District of Columbia, Maryland and Virginia. Clin. Proc. Children's Hosp. 13:225—235. — 5. Lazarus, A. S. and Ajello, L. 1955. Aislamiento de Histoplasma capsulatum del suelo de una cueva en el Peru. Rev. Med. Exp. Lima 9:5—15. — 6. Ajello, L. and Runyon, L. C. 1953. Infection of mice with single spores of Histoplasma capsultatum. J. Bact. 66:34—40. — 7. Zeidberg, L. D., Ajello, L., Dillon, A. and Runyon, L. C. 1952. Isolation of Histoplasma capsulatum from soil. Amer. J. Pub. Health 42:930—935. — 8. Zeidberg, L. D. and Ajello, L. 1954. Environmental factors influencing the occurrence of Histoplasma capsulatum and Microsporum gypseum in soil. J. Bact. 68:156—159. — 9. Arellano, R. C. and Galvez, J. B. 1955. El agente etiologico de la fiebre de "Tingo Maria". Ann. Fac. Med. Lima,

38:1092—1098. — 10. Ajello, L. and Lazarus, A. S. Unpublished data. — 11. Ajello, L., Briceno-Maaz, T., Campins, H. and Moore, J. C. 1959. Isolation of Histoplasma capsulatum from an oil bird (Steatornis caripensis) cave in Venezuela. Mycopathologia et Mycologia Appl. 12:199—206. — 12. Ajello, L. and Downs, W. G. Unpublished data. — 13. Hagstrom, R. M. and Ajello, L. Unpublished data. — 14. Emmons, C. W. 1958. Association of bats with histoplasmosis. Pub. Health Rep. 73:590—595. — 15. Ajello, L., Downs, W. G. and Greenhall, A. M. Unpublished data. — 16. Ajello, L., Manson-Bahr, P. E. C. and Moore, J. C. Unpublished data. — 17. Hosty, T. S., Ajello, L., Wallace, G. D., Howell, J. and Moore, J. 1958. A small outbreak of histoplasmosis. Amer. Rev. Tb and Pulm. Dis. 78:576—582. — 18. Hosty, T. S., Ajello, L. and Moore, J. Unpublished data. — 19. Kier, J. H., Campbell, C. C., Ajello, L. and Sutliff, W. D. 1954. Acute bronchopneumonic histoplasmosis following exposure to infected garden soil. J. Amer. Med. Assoc. 155:1230—1232. — 20. Ajello, L., Lipstein, S. and Sutliff, W. D. Unpublished data. — 21. Emmons, C. W., Morlan, H. B. and Hill, E. L. 1949. Histoplasmosis in rats and skunks in Georgia. Pub. Health Rep. 64:1423—1430. — 22. Ajello, L. 1958. Geographic distribution of Histoplasma capsulatum. Mykosen 1:147—155. — 23. Edwards, P. Q., Jacobs, C. F. and Barfield, D. 1958. Sensitivity to tuberculin, histoplasmin and coccidioidin among high school students in northwestern Georgia. Dis. Chest 34:467—483. — 24. Aronson, D. L. and Edwards, P. Q. 1959. An urban focus of histoplasmin sensitivity. Amer. Rev. Tb Pulm. Dis. 79:83—86. — 25. Edwards, P. Q., Ajello, L., Moore, J. C., Jacobs, C. F. and Aronson, D. L. 1960. Soil Sampling in an Urban Focus of Histoplasmin Sensitivity. Amer. Rev. Tb Pulm. Dis. 81:747—751. — 26. Kaplan, W. and Adjello, L. Unpublished data. — 27. Carnego, A. and Adjello, L. Unpublished data. — 28. Ajello, L. and Richards, C. S. Unpublished data. — 29. Ajello, L., Reed, R. E., Maddy, K. T., Budurin, A. A. and Moore, J. 1956. Ecological and epizootiological studies on canine coccidioidomycosis. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 129:485—490. — 30. Menges, R. W. and Haberman, R. T. 1955. Experimental histoplasmosis. Amer. J. Vet. Res. 16:314—320. — 31. Schwarz, J., Baum, G. L., Wang, C. J. K., Bingham, E. L. and Rubel, H. 1957. Successful infection of pigeons and chickens with Histoplasma capsulatum. Mycopath. et Mycologia Appl. 8:189—193. — 32. Editorial, 1958. Histoplasmosis. J. Amer. Med. Assoc. 168:2272. — 33. Furcolow, M. L. 1958. Recent studies on the epidemiology of histoplasmosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 72:127—164.

Das Vorkommen des Ctenomyces trichophyticus, T. gypseum seu T. mentagrophytes, in tiefen Erdbodenschichten

Von S. SZATHMÁRY und Z. HERPAY

Mitteilung aus dem Mykologischen Institut der Medizinischen Univ. zu Debrecen, Ungarn — (Direktor: Dr. Sebastian Szathmáry, Dozent der Universität)

Untersuchungen der oberen Schichten des Erdbodens haben ergeben, daß in ihnen Dermatophyten bzw. ihre Entwicklungsformen — wenn auch nicht überall in gleichem Maße — vorkommen. Es handelt sich um die *Ctenomyces trichophyticus-* und die *M. gypseum-Gruppen* sowie andere Aleurosporenbildende Arten. Uns interessierte nun die Frage, ob diese auch in tieferen Schichten des Bodens, und wenn ja, bis zu welcher Tiefe sie noch aufzufinden seien. Die Beantwortung dieser Frage schien uns auch deshalb von Bedeutung zu sein, weil wir auf Grund zahlreicher Untersuchungen feststellten, daß die 15 bis 25 cm tief liegenden Bodenschichten, die durch Graben, Pflügen oder das Wühlen des Maulwurfs an die Oberfläche kamen, diese Pilzarten oft in größerer Menge enthielten als die oberen Bodenschichten. Das gilt besonders für *Ctenomyces trichophyticus* und die *M. gypseum-Gruppe.*

Es zeigte sich ferner, daß sich die Perithecien dieser Arten nur dann entwickelten, wenn dem Erdboden Keratin zugegeben wurde. Man könnte daraus ableiten, daß diese Pilze infolge des Mangels an Sauerstoff und organischen Substanzen in tieferen Schichten ihre Fähigkeit, Perithecien zu bilden, verlieren. Ihr Vorkommen hat sich hier jedoch viel häufiger erwiesen als in den oberflächennahen

Schichten, die reich an organischen Substanzen und Mikroben sind. Es zeigte sich auch, daß die Neigung zur Perithecienbildung in tieferen Schichten noch stärker ausgeprägt ist (Abb. 1).

Die in diesen Bodenschichten lebenden *Ctenomyces trichophytici* waren zur vergleichenden Untersuchung besonders geeignet. Aus diesem Grunde haben wir das perfekte wie auch das imperfekte Stadium untersucht.

Für die Entwicklung des vegetativen Mycels von *Ctenomyces trichophyticus*-Stämmen, welche auf Bodenproben aus 20 bis 25 cm Tiefe angezüchtet wurden, war die Zugabe von in Trockenwärme sterilisiertem Frauenhaar ohne Bedeutung hinsichtlich der Perithecienbildung. Das Keratin war kaum in Beziehung zum imperfekten Stadium zu bringen. Es bildeten sich häufig auf der Erdoberfläche Perithecien mit feinem Fadennetzwerk (Abb. 1), oder sie waren umgeben von lockeren, spinnewebähnlichen Hyphen (Abb. 2).

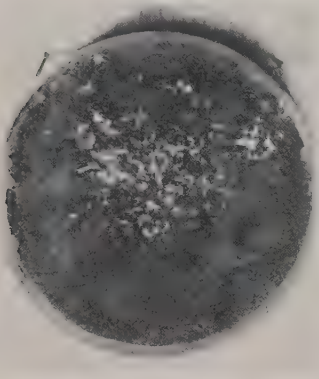


Abb. 1

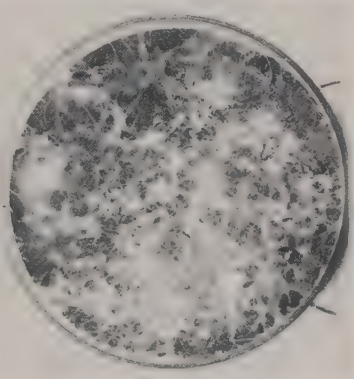


Abb. 2

Die Perithecien stellen kleine, kugelförmige Gebilde dar mit einem Durchmesser von 0,2 bis 1 mm. Eigenartig geformt sind die in botanischer Hinsicht wichtigsten Teile des Fruchtkörpers, die Gemsenhorn-artigen Gebilde und die Spiralen (Abb. 3).

Abb. 3

Ihr Vorhandensein rechtfertigt die Einordnung zur Gattung *Ctenomyces* der Familie *Gymnoascaceae*. Die Pilzart, bei der sie auftreten, steht in enger Verwandtschaft zu *Ctenomyces serratus*, den *Ctenomyces imperfecti* und den *Myxotrichum*-Arten und läßt andererseits Beziehungen zur Familie der *Aleurosporaceae* erkennen.

Die Anhäufung der mit Perithecium-Netzwerk bedeckten Asci stellt ein kugelförmiges Gebilde dar. Die einzelnen Asci enthalten je 6 Ascosporen mit glatter Oberfläche, die infolge der dünnen Ascuswand leicht frei werden.

Die andere Art der Sporenbildung — obgleich diese auch an den Fruktifikationsfäden des vegetativen Mycels von *Ctenomyces trichophyticus* vorhanden sein kann — ist bei den imperfekten Formen besonders zu besprechen.

Es gibt verschiedene Sporenformen, die sich nicht scharf voneinander trennen lassen, sondern die kontinuierlich ineinander übergehen. Sie erscheinen z. T. als Aleurosporen, die den auf künstlichem Nährboden gezüchteten Aleurosporen vollkommen entsprechen, die jedoch in ihrer Größe recht unterschiedlich sind. Außer den gewöhnlichen birnenförmigen Sporen von einigen Mikronen Größe (3-4 × 2-3μ) gibt es auch größere Sporen mit einer und mehreren Kammern und bedeutend größere 6-10 × 4-5μ), die durch Querwände in mehrere Kammern geteilt und am Ende keulenartig verdickt sind. Letztere sind den Closterosporen der *T. gypseum*-Gruppe ähnlich. Außerdem entstehen an den Hyphen stäbchenförmige Sporen von verschiedener Länge, die am Ende abgerundet sind (3 × 4, 4 × 6μ). Sie stehen den Aleurosporen nahe, besitzen aber keine Birnenform. Daneben findet man längere, septierte Stäbchen, die am Ende abgerundet und durch dünne Querwände in Kammern geteilt sind.

Sie weisen eine gewisse Ähnlichkeit mit den Closterosporen auf, sind aber nicht keulenförmig, sondern überall von demselben Durchmesser. Unter diesen stellen die längeren (4-6 × 10-14μ) in morphologischer Hinsicht einen Übergang von den Chlamydosporen zu den Closterosporen dar. Charakteristisch ist es für diese Sporenformen, daß es zwischen Ihnen keine scharfe Grenze gibt. Diese Art der Sporenbildung, nämlich die Bildung kontinuierlich ineinander übergehender Formen läßt sich als der Urtyp der Sporenbildung ansehen. Die einzelnen Bildungsvorgänge sind noch verschmolzen, ohne jede Differenzierung. Die Entstehung der Aleurosporen, der keulenförmigen Closterosporen von verschiedener Länge und der zweikammerigen Chlamydosporen geht ineinander über. Diese Art der Sporenbildung erfolgt nicht nur im Erdboden und an seiner Oberfläche, sondern auch in Primärkulturen auf künstlichem Nährboden. Auf künstlichem Substrat läßt sich überhaupt jede Art der Sporenbildung finden von den einfachsten Aleurosporen über die Ährenbildung aus Aleurosporen verschiedener Größe bis zur recht einfachen Traubenform (Abb. 4).

Das Vorkommen dieser verschiedenen Sporenarten läßt keine Differenzierung in Species zu, sie ist charakteristisch für alle im Erdboden lebenden *Ctenomyces*. Diese Art der gemischten Sporenbildung sowie das gleichmäßige Vorkommen von Sporen bedingt die Einförmigkeit der *Ctenomyces*-Kulturen auf künstlichem Substrat. Daraus ergeben sich die im parasitären Stadium vorhandenen „Kulturformen" verschiedener Typen. Es sind also nicht ursprüngliche Eigenschaften dieser Pilze, sondern sie sind nur bei denen ursprünglich, welche die Tierpassage durchlaufen haben, also zu den echten Parasiten geworden sind.

Auf Grund der Kenntnis der *Ctenomyces trichophyticus*-Arten ergab sich nun die Möglichkeit, diese Pilze auch in tieferen Bodenschichten nachzuweisen und ihre verwandtschaftlichen Beziehungen zu untersuchen.

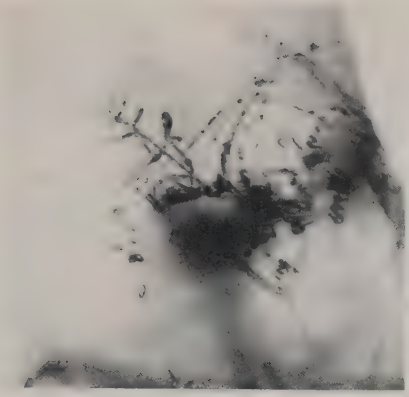


Abb. 4

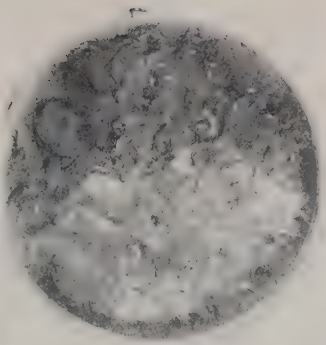


Abb. 5

Die Ansicht, daß *Epidermophyton Kaufmann-Wolf* neuerdings eine Abart des *T. gypseum,* oder gar mit ihm identisch sei — wir sind mit dieser Theorie nicht einverstanden, sondern möchten höchstens eine Verwandtschaft anerkennen —, gab uns den Anlaß dazu, diese Pilzart an ihrem primären Standort zu studieren. Auf Grund der Untersuchungen Szathmárys über die Herkunft der durch diese Pilzart erfolgten Infektionen (Untersuchungen im Flußgebiet der Ungarischen Tiefebene, insbesondere der Körös-Gegend) wählten wir die möglichst unbesiedelten Flußufer in der Gegend der Mündung von *Theiss, Kraszna* und *Szamos.* Diese Gegend war deshalb günstig, weil auf der südwärts gelegenen *Theiss*-Insel, auf der Sandbank von *Gergelyi-Ugornya* — da sie von den Bewohnern der umliegenden Dörfer zum Baden und Schwimmen besucht wird — häufig Kaufmann-Wolf-Infektionen vorgekommen waren. Diese Beobachtung konnte in anderen Gebieten, in denen das Flußwasser fehlt, nicht gemacht werden. Wir mußten daraus schließen, daß die Pilze entweder mit dem Wasser der Theiss von höher gelegenen Gebieten angeschwemmt wurden, oder daß diese schon ursprünglich im Boden der Sandbank von Gergelyi-Ugornya enthalten waren.

Letzteres halten wir für unwahrscheinlich angesichts der Tatsache, daß unter den Besuchern dieses Flußgebietes sicher auch Träger von Epidermophytien gewesen sind.

Daher wandten wir uns dem oberen Lauf der Theiss zu, um aus dem dortigen Sandboden des steilen, hohen Flußufers aus 3 m Tiefe unter der Bodenoberfläche, 8 bis 10 m über dem Wasserspiegel und aus 50 bis 60 cm Tiefe von der Uferseite her Bodenproben zu entnehmen. Es gelang uns, eine Kultur von *Ctenomyces trichophyticus* anzuzüchten (Abb. 5). Da sich dieser Stamm jedoch als imperfekter Typ erwies, gelang eine Infektion beim Meerschweinchen nicht. Wir möchten annehmen, daß wegen der Identität dieser Pilze mit dem Kaufmann-Wolf-Pilz das Tierexperiment negativ blieb. Das war um so wahrscheinlicher, als diese Tatsache im Widerspruch stand zu den Erfahrungen, die Szathmáry mit seinen aus dem Boden von Gärten, Äckern und Kleefeldern gezüchteten *Ctenomyces trichophyticus*-Stämmen gemacht hatte. Bei diesen Stämmen waren in Primärkulturen auf Erdboden Spiralen neben den Sporen des Mycels vorhanden, während in Kulturen, die aus dem Sandboden der Theiss gewonnen wurden, derartige Formen nicht vorkamen.

T. gypseum, und zwar der „B"-Typ des *T. gypseum*, hat sich aus *Ctenomyces trichophyticus*-Stämmen entwickelt, die auf künstlichem Nährboden Spiralen bilden und die bei artifizieller Meerschweinchen-Trichophytie die intrafollikuläre kleinsporige, ektothrische Infektion verursachen. Dieses *T. gypseum* ist dem *T. pratense* (S z a t h m á r y), (Abb. 6), dessen Oberfläche glatt und in dessen Mitte der für *Ctenomyces* charakteristische Knopf ist, sehr ähnlich.

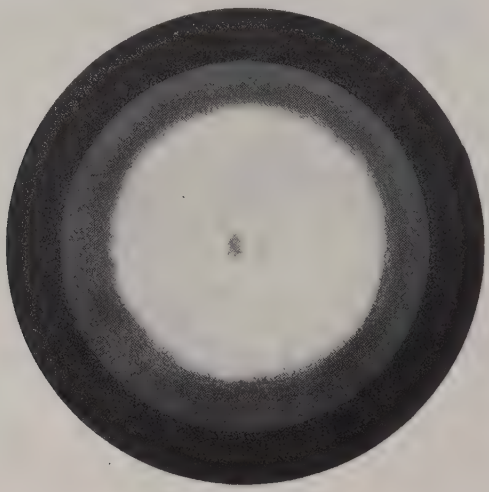


Abb. 6. Ctenomyces (Trichophyton) pratense Sabouraud auf Glucose-Pepton-agar

Wir untersuchten auch das Vorkommen von *Ctenomyces* in tieferen Schichten anderer Böden und die Eigenschaften dieser *Ctenomyces trichophyticus*-Stämme. Wir entnahmen Material aus der Seitenwand einer 10 m tiefen Sandgrube aus $^1/_2$ und 1 m Tiefe in dem Dorf Bököny in der Nähe der Stadt Debrecen. Daraus gewannen wir spiralfreie, für Meerschweinchen nicht pathogene Stämme.

Diese aus tieferen Schichten des Sandbodens gewonnenen Kulturen enthielten fast keine Verunreinigungen.

Anfang dieses Jahres wurde beim Bau eines Tunnels im Park des Klinikgeländes in Debrecen eine Bodenprobe aus 5 bis 6 m Tiefe mit positivem Ergebnis untersucht. Aus einer der Proben züchteten wir außer *M. gypseum* spinnewebähnliches Mycel, welches teils dem imperfekten Typ des *Ctenomyces gypseum* (Abb. 7), teils der Perithecien-bildenden Form entsprach.

Gestalt und Zusammensetzung des Peritheciums (Abb. 8) erwiesen sich als identisch mit dem Typ, über den S z a t h m á r y im März dieses Jahres auf der wissenschaftlich Tagung der Med. Univ. in Debrecen im Rahmen eines Vortrages über *„Die Perithecienbildung der Trichophytone und ihre Einordnung in das System der Pflanzen"* berichtet hatte und deren fotografische Abbildung auch an Ajello gesandt wurde. Dieses Bild zeigt die Perithecien als schneeweiße Kügelchen von 0,2 bis 0,6 mm Größe mit denselben Gemsenhorn-ähnlichen Gebilden (Abb. 8) wie bei den aus Gärten, Äckern und Kleefeldern gezüchteten Stämmen.

In Primärkulturen fanden wir an den Hyphen seitlich aufsitzende Aleurosporen in Form von lockeren Ähren und kleinen Trauben. In Subkulturen herrschten dichtere Träubchen (Abb. 9) und gemischte Sporenformen (Abb. 10) vor. Diese sind schon ein Beweis dafür, daß der angezüchtete Pilz zu *Ctenomyces trichophyticus* gehört.

Abb. 7

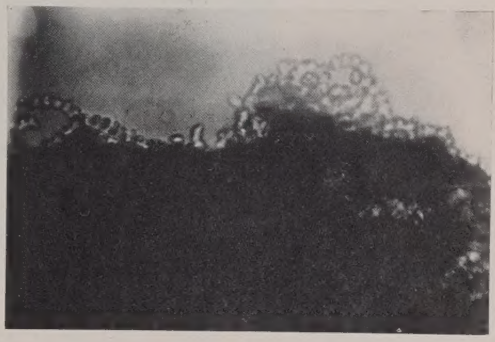


Abb. 8

Abb. 9

Abb. 10

Der *Ctenomyces trichophyticus* der tiefen Bodenschichten, insbesondere aus dem sandigen Lehmboden unseres Klinikgeländes scheint darauf hinzuweisen, daß diese Pilzart, welche im parasitären Stadium als *T. gypseum* bekannt ist, nicht nur in den oberen Bodenschichten sehr verbreitet ist, sondern auch im tieferen Erdreich vorkommen kann.

Diese Tatsache dient als Beweis dafür, daß der Bodensaprophyt von jeher ein Bestandteil der Mikroflora des Bodens ist. Die hier gegebenen Lebensbedingungen führten zwangsläufig zu einer Einförmigkeit dieser Species-Gruppe. Ihr Vorkommen in der Tiefe des Bodens zeugt von einer außerordentlich großen-Anpassungsfähigkeit, die Entwicklung von perfekten und imperfekten Stadien in derselben Kultur weist darauf hin, daß diese Pilzart selbst bei recht un-

günstigen Lebensbedingungen ihre Perithecien-bildende Eigenschaft bewahren konnte.
Diese Tatsache resultiert nicht aus den physikalischen Faktoren des Bodens, sondern aus den chemischen.

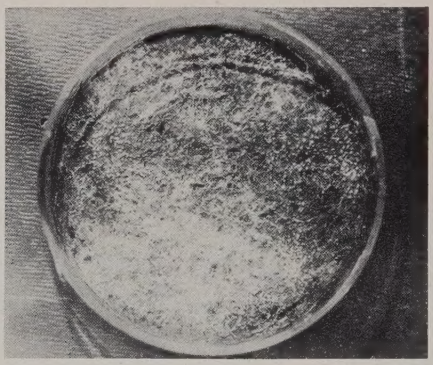


Abb. 11

Diese Annahme wird dadurch bestätigt, daß die *Ctenomyces trichophyticus*-Kulturen, die man aus den oberen, mit organischen Stoffen (Vogelfäkalien) angereicherten Schichten des Bodens anzüchten kann, ausnahmslos imperfekte Formen enthielten (Abb. 11).

Literatur
1. Dr. S. Szathmáry: A Dermatophytonok eredete. / Der Ursprung der Dermatophyten. / Magyar Orvosi Archivum, 1936. — 2. Dr. S. Szathmáry: Trichophyton fluviale. Arch. of Derm. Syph. 1940. — 3. Dr. S. Szathmáry: Orvosi mykologia. / Ärztliche Mykologie. / 1957.

Referate

Castellani, A.: (Institute of Tropical Medicine, Lisbon)
J. Trop. Med. Hyg. (London)) February 1960
A capsulated yeast producing black pigment: Cryptococcus ater n. sp.
(Eine Kapselhefe mit schwarzem Pigment: Cryptococcus ater, n. sp.)
Die neu beschriebene Pilzart wurde im März 1959 von den geschwürigen Läsionen eines 19jährigen Mannes wiederholt isoliert. Außer dem Pilz fanden sich fast regelmäßig Staphylokokken und gelegentlich Diphtheroide. Die rundlich-ovalen Pilzzellen sind von einer Kapsel umgeben und wachsen bei Zimmertemperatur besser als bei 37 °C, Stärkebildung ist vorhanden. Die Arbutinprobe ist positiv, Dextrose, Maltose, Saccharose, Laktose und Galaktose werden assimiliert, aber nicht fermentiert. Nitrat wird schwach assimiliert.
Auf Grund der Bildung eines schwarzen Pigments wird der Pilz als neue Art der Cryptococcus-Gruppe angesehen und als *C. ater* bezeichnet.

Seeliger, Bonn

R. Evron-Maoz & F. Raubitschek (Mycology Laboratory of the Department of Dermatology and Venereology, Hadassah University Hospital, Jerusalem
The Morphology of the Pseudoparasitic Phase of some Dermatophytes
(Die Morphologie der pseudoparasitären Phase einiger Dermatophyten)
Mycopathologia et Mycol. Applic. **12**, 111—113 (1960).
In Dauerschüttelkulturen entwickelten sich auf einem flüssigen halbsynthetischen Hefeextraktmedium bei *Trichophyton gypseum, T. tonsurans, T. rubrum, T. viola-*

ceum, *T. schoenleinii* und *Epidermophyton floccosum* in der ersten Wachstumsphase Myzelfäden, die unter Bildung von Arthrosporen zerfielen. Diese zeigten große Ähnlichkeit mit dem Verhalten im echten parasitären Stadium. In älteren Entwicklungsstadien erscheinen dann die für die saprophytäre Wuchsform typischen Strukturen. Es fehlten jedoch stets Mikroconidien und Spiralen.

Seeliger, Bonn

Ajello, L. (Comm. Dis. Center, Atlanta, Georgia)
Mycologia, **51**, 69—76 (1959)

A new Microsporum and its Occurence in Soil and on Animals

(Eine neue Microsporum-Art und ihr Vorkommen im Boden und auf Tieren)
Aus einer Bodenprobe wurde 1953 in Michigan ein Pilz isoliert, der vom Verf. als neue Microsporum-Art angesehen wird. Die Makroconidien ähneln denen von *M. gypseum*, unterscheiden sich aber durch dickere Zellwände. Die Makrokolonien sind pulvrig mit einem gelb-hellbräunlichen Zentrum und einem weißen flachen Rand. Die Rückseite ist purpur bis rot gefärbt im Gegensatz zur Gelb- bis Hellbraunfärbung bei M. gypseum. Die neue Art wurde bisher 220 mal von Tieren in den USA und Canada, außerdem aus Bodenproben in Nordamerika, Canada und Norwegen isoliert. Sie wird zu Ehren des Mykologen W. B. Cooke *Microsporum cookei* genannt. Gleichartige Stämme waren bereits 1952 von Cooke isoliert, aber Auf Anraten von Emmons als Varietät von M. gypseum bezeichnet worden.

Seeliger, Bonn

Emmons, Ch. (National Institutes of Health, Bethesda, Md.)
Mycologia, **51**, 227—236 (1959)

Fungus Nuclei in the Diagnosis of Mycoses.

(Pilzkerne in der Diagnose von Mykosen)
Die Feinstruktur der Pilzzelle besitzt beträchtliches diagnostisches Interesse, vor allem wenn die Kulturversuche negativ ausgefallen und nur histologische Schnitte vorhanden sind. Allerdings geht die Kernstruktur meist verloren, wenn nicht alle Stadien der Fixierung, Entwässerung, Infiltration und Färbung mit größter Sorgfalt ausgeführt werden. Fixierung mit einem modifizierten Fixiermittel nach Bouin und Färbung mit Heidenhains Eisenalaun-Hämatoxylin erlauben die Darstellung kleiner Kerne bei höchstmöglicher Erhaltung der Struktur. Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis und Blastomyces brasiliensis sind vielkernig, Histoplasma capsulatum und Cryptococcus neoformans einkernig.

Seeliger, Bonn

Auch bei **MYKOSEN.....**

Medice

DERMAETHYL-TEERSPRAY

MEDICE CHEM.-PHARM. FABRIK GMBH. · ISERLOHN/WESTF

Tagesnotizen

6. Internationaler Kongreß für Mikrobiologische Standardisierung

In der Zeit vom 5.—10. September 1960 findet in Wiesbaden der 6. Internationale Kongreß für Mikrobiologische Standardisierung statt, der von dem Internationalen Komitee für Mikrobiologische Standardisierung als Sektion der Internationalen Mikrobiologischen Gesellschaft veranstaltet wird.

Das Vortragsprogramm des Kongresses sieht folgende Themen vor:

1. Erfahrungsbericht über Produktion, Prüfung und Anwendung lebender Polio-Vaccinen.
2. Beeinflussung der verschiedenen Komponenten in Kombinations-Vaccinen mit Poliquote.
3. Erfahrungen bei der Produktion, Prüfung und Anwendung von Masern-Vaccinen.
4. Theorie und Praxis der Keimzahlbestimmungen.
5. Bactericide und virucide Desinfektionsmittel.
6. Standardisierung von Impfstoffen gegen atypische Geflügelpest — Standardisierung von Sera gegen Hundestaupe.

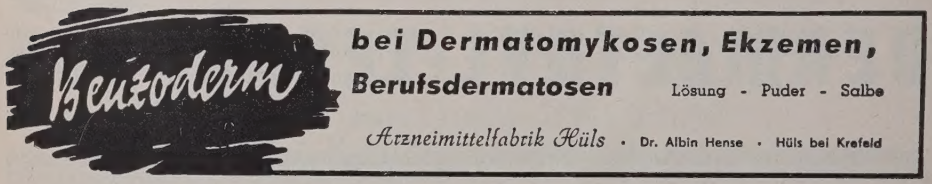
Zuschriften über Teilnahme an dem Kongreß sind zu richten an 6. Interstandard Kongreß, Marburg/Lahn (Germany), Postfach 167.

Beilagenhinweis

Der heutigen Ausgabe ist ein Prospekt der Firma Jacopharm, Hamburg-Schenefeld, beigefügt. Wir bitten um freundliche Beachtung.

Unsere Verlagsfirma „Berliner Medizinische Verlagsanstalt G.m.b.H" wurde laut Handelsgerichts-Eintragung am 2. 5. 1960 in „Berliner Medizinische Verlagsanstalt Grosse" umgewandelt. Hierdurch vollziehen sich keinerlei Änderungen in den bisherigen Besitzverhältnissen und in der Geschäftsleitung.

Verlag: Berliner Medizinische Verlagsanstalt Grosse, Berlin-Lichterfelde, Baseler Str. 67, Telefon: 73 50 13. Verantwortlich für die Schriftleitung: Prof. Dr. med. H. Grimmer, Berlin N 65, Augustenburger Platz 1, Telefon: 46 41 91. Verantwortlich für den Anzeigenteil: J. Karuth, Berlin-Lichterfelde, Baseler Str. 67, Telefon: 73 50 13. Druck Max Schönherr, Berlin N 65, Müllerstr. 10-11


Benzoderm
bei Dermatomykosen, Ekzemen,
Berufsdermatosen
Lösung - Puder - Salbe
Arzneimittelfabrik Hüls · Dr. Albin Hense · Hüls bei Krefeld